

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tiorfix zuigelingen en kinderen 4 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Racecadotril 4 mg
Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 4 mg racecadotril.

De fles van 50 ml bevat 168 mg racecadotril, overeenkomend met 112 kg-doses.

De fles van 180 ml bevat 660 mg racecadotril, overeenkomend met 440 kg-doses.

Elke kg-dosis komt overeen met 1,5 mg/kg/dosis.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke kg-dosis suspensie voor oraal gebruik bevat 1,13 mg natriumbenzoaat, 0,84 mg natrium, 225 mg sucrose en 1,06 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Witte tot gebroken witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tiorfix zuigelingen en kinderen 4 mg/ml is geïndiceerd als aanvulling op orale rehydratie en dieetmaatregelen bij de symptomatische behandeling van acute diarree bij zuigelingen en kinderen ouder dan 3 maanden en met een gewicht van 7 kg en meer, wanneer de orale rehydratie en dieetmaatregelen op zich niet volstaan om de klinische aandoening onder controle te krijgen en waar een oorzakelijke behandeling niet mogelijk is.

Als een oorzakelijke behandeling mogelijk is, kan racecadotril toegediend worden als een aanvullende behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tiorfix zuigelingen en kinderen 4 mg/ml wordt oraal toegediend samen met orale rehydratie (zie rubriek 4.4).

Dosering

Pediatrische patiënten

Enkel voor zuigelingen en kinderen ouder dan 3 maanden en met een gewicht van 7 kg tot 52 kg

De gebruikelijke dosering is gebaseerd op het lichaamsgewicht van het kind. Deze bedraagt

1,5 mg/kg/dosis (wat overeenkomt met één kg-dosis).

Op dag één: een eerste dosis onmiddellijk toedienen, vervolgens afhankelijk van het tijdstip van de eerste dosis, tot maximaal 3 doses verdeeld over de dag, waarbij de eerste dosis in deze drie doses wordt meegerekend. De doses worden bij voorkeur aan het begin van de drie hoofdmaaltijden toegediend.

Op de volgende dagen: 3 doses verdeeld over de dag, bij voorkeur aan het begin van de drie hoofdmaaltijden.

De maximale dosering per dag bedraagt 3 doses.

Het geneesmiddel wordt oraal toegediend met een doseerspuit (met schaalverdeling in kg lichaamsgewicht) die een dosis van 1,5 mg racecadotril per schaalverdeling in kg geeft.

Voor elke dosis:

- Zuigelingen en kinderen tot 26 kg: vul de doseerspuit tot aan de maatstreep die het gewicht van het kind aangeeft.
- Kinderen tussen 27 en 38 kg: vul de doseerspuit eenmaal tot aan de maatstreep van 13 kg en dien de suspensie toe aan het kind. Vul de doseerspuit een tweede keer tot een totaal is bereikt dat gelijk is aan het gewicht van het kind en dien de suspensie nogmaals toe aan het kind.
- Kinderen tussen 39 en 52 kg: vul de doseerspuit eenmaal tot aan de maatstreep van 26 kg en dien de suspensie toe aan het kind. Vul de doseerspuit een tweede keer tot een totaal is bereikt dat gelijk is aan het gewicht van het kind en dien de suspensie nogmaals toe aan het kind.
- Voor een gewicht van meer dan 52 kg dient u de meest geschikte farmaceutische vormen te gebruiken.

Duur van de behandeling

De behandeling moet worden voortgezet tot er terug twee opeenvolgende vastere ontlastingen zijn, maar mag niet langer dan 7 dagen duren.

Er zijn geen klinische onderzoeken bij kinderen jonger dan 3 maanden.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

- 1) De fles vóór gebruik goed schudden om de suspensie te mengen.
- 2) Open de fles door de kinderveiligheidsdop te draaien en naar beneden te drukken.
- 3) Steek de spuit volledig in de opzuigopening.
- 4) Draai de fles ondersteboven om de spuit te vullen. Houd de spuit goed op zijn plaats en trek langzaam en gelijkmatig aan de zuiger tot de gewenste maatstreep in kg.
- 5) Zet de fles weer rechtop en verwijder de spuit.
- 6) Steek de spuit zonder kracht te gebruiken in de mond van het kind en dien de volledige hoeveelheid suspensie toe door de zuiger zachtjes en geleidelijk naar beneden te duwen.

Haal na elk gebruik de doseerspuit voor orale toediening uit elkaar, spoel met water en droog af.

Het gebruik van deze doseerspuit voor orale toediening is strikt voorbehouden voor de toediening van Tiorfix zuigelingen en kinderen 4 mg/ml.

Bijzondere populaties

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij kinderen met lever- of nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met Tiorfix zuigelingen en kinderen 4 mg/ml is een adjuvante behandeling voor orale rehydratie, en mag deze niet vervangen. Rehydratie moet systematisch worden toegepast bij zuigelingen/kinderen met acute diarree, om dehydratie te voorkomen of te behandelen, en moet worden aangepast om elektrolytenverliezen te compenseren.

De behandeling van acute diarree bij zuigelingen/kinderen is in de eerste plaats gebaseerd op het corrigeren van water- en elektrolytenverliezen door het gebruik van orale rehydratiezouten en het snel opnieuw toedienen van voeding. De methoden hiervoor worden bepaald op basis van de leeftijd van het kind en het soort voedsel dat het vóór de diarree heeft gegeten.

De behoefte aan rehydratie door orale rehydratieoplossing of via intraveneuze weg moet worden vastgesteld aan de hand van de ernst van de diarree, de leeftijd van het kind en gerelateerde aandoeningen.

In geval van ernstige of langdurige diarree, aanzienlijk braken of het weigeren van voedsel, moet intraveneuze rehydratie worden overwogen.

De aanwezigheid van bloederige of purulente ontlasting en koorts kan een teken zijn van infectieuze diarree of van de aanwezigheid van andere aanwezige aandoeningen. In gevallen van infectieuze diarree met klinische verschijnselen die wijzen op een invasieve ziekte, kan het gebruik van een infectiewerend middel met voldoende systemische diffusie noodzakelijk zijn.

Chronische diarree is met dit product niet voldoende onderzocht.

Racecadotril is niet geëvalueerd bij antibiotica-geassocieerde diarree. Als gevolg hiervan dient racecadotril in deze gevallen niet te worden gebruikt.

Vanwege een mogelijk verminderde biologische beschikbaarheid dient racecadotril niet te worden toegediend in gevallen van langdurig of oncontroleerbaar braken.

Het product mag niet worden toegediend aan zuigelingen jonger dan 3 maanden, aangezien er geen klinische studies bij deze leeftijdsgroep zijn uitgevoerd.

Hulpstoffen:

Dit geneesmiddel bevat 225 mg/kg-dosis sucrose. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus.

Patiënten met fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptiesyndroom of sucrase/isomaltase insufficiëntie (zeldzame erfelijke aandoeningen) dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 0,84 mg natrium per kg-dosis. De hoeveelheid natrium moet worden meegerekend in de door de WHO aanbevolen maximale voedingshoeveelheid, overeenkomend met 1500 mg voor kinderen.

Dit geneesmiddel bevat 1,13 mg benzoaat per kg-dosis. Natriumbenzoaat kan het risico op geelzucht (geel worden van de huid en de ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verhogen.

Dit geneesmiddel bevat 1,06 mg propyleenglycol per kg-dosis.

Nier- en leverinsufficiëntie:

In geval van nier- of leverfunctiestoornissen dient Tiorfix zuigelingen en kinderen 4 mg/ml niet te worden toegediend wegens gebrek aan gegevens.

Overgevoeligheid:

Er zijn huidreacties gemeld bij gebruik van racecadotril. In de meeste gevallen zijn deze reacties mild en behoeven ze geen behandeling. In sommige gevallen echter kunnen deze reacties ernstig en levensbedreigend zijn. Een verband met racecadotril kan niet volledig worden uitgesloten. Indien ernstige huidreacties optreden, dient de behandeling met racecadotril onmiddellijk te worden stopgezet.

Gevalen van overgevoeligheid en angio-oedeem zijn gemeld bij patiënten behandeld met racecadotril. Deze voorvallen kunnen zich op elk moment tijdens de behandeling voordoen.

Angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, de lippen en de slijmvliezen kan optreden. Wanneer angio-oedeem gepaard gaat met obstructie van de bovenste luchtwegen, zoals ter hoogte van de tong, glottis en/of larynx, dient onmiddellijk een noodbehandeling te worden gegeven. Racecadotril dient te worden stopgezet en de patiënt dient onder nauw medisch toezicht te worden geplaatst met start van geschikte monitoring totdat de symptomen volledig en definitief zijn verdwenen. Racecadotril mag niet opnieuw worden geïntroduceerd.

Bradykinine-angio-oedeem:

Racecadotril of sommige therapeutische klassen kunnen een vasculaire reactie veroorzaken zoals angio-oedeem van het gezicht en de hals, als gevolg van de remming van de afbraak van bradykinine. De gevolgen van angio-oedeem kunnen soms fataal zijn, als gevolg van luchtwegobstructie. Angio-oedeem kan onafhankelijk van een gelijktijdige associatie tussen deze geneesmiddelen optreden als de patiënt eerder aan een van beide protagonisten werd blootgesteld. Het zal nodig zijn de voorgeschiedenis van het optreden van dit effect na te gaan en de noodzaak van dit type associatie vast te stellen.

De combinatie van racecadotril met sommige geneesmiddelen die de concentratie van bradykinine verhogen, in het bijzonder angiotensine-converterende enzymremmers (ACE-remmers) (bijvoorbeeld perindopril en ramipril), verhoogt het risico op het veroorzaken van bradykinine-angio-oedeem (zie rubriek 4.5).

Daarom is een zorgvuldige risico/batenanalyse vereist alvorens de behandeling met racecadotril te starten bij patiënten die angiotensine-converterende enzymremmers (ACE-remmers) gebruiken (zie rubriek 4.5).

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's):

Ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden in verband met de behandeling met racecadotril gemeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en moeten nauwlettend op huidreacties worden gecontroleerd. Als tekenen en symptomen optreden die duiden op DRESS, moet racecadotril onmiddellijk worden gestaakt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt DRESS heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van racecadotril, mag de behandeling met racecadotril bij deze patiënten niet worden hervat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen, bradykinine en angio-oedeem

Bepaalde geneesmiddelen of klassen van geneesmiddelen kunnen een vasculaire reactie zoals angio-oedeem van het gezicht en de hals veroorzaken, als gevolg van remming van de bradykinine-afbraak. De meest betrokken geneesmiddelen zijn ACE-remmers (bijvoorbeeld perindopril, ramipril), en in mindere mate: angiotensine II-antagonisten (bijvoorbeeld candesartan, irbesartan), mTORi-immunosuppressiva, antidiabetica van de gliptineklasse, racecadotril, estramustine, sacubitril en recombinant alteplase.

De gevolgen van angio-oedeem kunnen soms fataal zijn, als gevolg van luchtwegobstructie. Angio-oedeem kan onafhankelijk van een gelijktijdige combinatie van deze geneesmiddelen optreden, indien de patiënt eerder aan een van beide geneesmiddelen werd blootgesteld. Een voorgeschiedenis van dit effect moet worden onderzocht en de noodzaak van een dergelijke combinatie moet worden beoordeeld.

Niet aanbevolen combinaties (zie ook rubriek 4.4)

+ Andere geneesmiddelen met risico op bradykinine-angio-oedeem (zie rubriek Geneesmiddelen, bradykinine en angio-oedeem).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Onderzoek bij dieren heeft geen directe of indirecte schadelijke toxiciteitseffecten met betrekking tot de voortplanting aangetoond. De klinische gegevens over het gebruik van racecadotril tijdens de zwangerschap zijn zeer beperkt. Bijgevolg mag Tiorfix zuigelingen en kinderen 4 mg/ml niet worden toegediend tijdens enig stadium van de zwangerschap.

Borstvoeding

Bij gebrek aan informatie over de transmissie van racecadotril via de moedermelk, en wegens de farmacologische eigenschappen en de onrijpheid van het maagdarmkanaal bij pasgeborenen, dient Tiorfix zuigelingen en kinderen 4 mg/ml niet te worden toegediend tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsstudies met mannelijke en vrouwelijke ratten zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tiorfix zuigelingen en kinderen 4 mg/ml heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Klinische studies met Tiorfix granulaat voor orale suspensie, een andere farmaceutische vorm voor zuigelingen en kinderen met acute diarree, verschaften veiligheidsgegevens over het gebruik bij 860 zuigelingen en kinderen behandeld met racecadotril en bij 411 behandeld met een placebo.

De bijwerkingen die hieronder staan vermeld, werden vaker waargenomen met racecadotril dan met de placebo in klinische studies of werden gerapporteerd tijdens de marketing periode.

Bijwerkingen worden gerapporteerd volgens MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Ernstige huidreacties (SCAR's), waaronder geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), werden in verband met de behandeling met racecadotril gemeld (zie rubriek 4.4).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	tonsillitis
Huid- en onderhuidaandoeningen (zie rubriek 4.4)	Soms	rash, erytheem
	Niet bekend	urticaria, angio-oedeem (Quincke's oedeem), oedeem van de tong, het gezicht, de lippen of de oogleden, erythema multiforme, erythema nodosum, papuleuze rash, pruritus, prurigo, toxicodermatitis, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	anafylactische shock

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In gerapporteerde gevallen van overdosis vertoonden de patiënten geen bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: intestinaal antisecretoir middel tegen diarree, ATC-code: A07XA04 (A: digestief en metabolisch).

Racecadotril is een prodrug die moet worden gehydrolyseerd tot de werkzame metaboliet thiorfan, een remmer van enkefalinase, het celmembraanenzym dat zich in verschillende weefsels bevindt, met inbegrip van het epitheel van de dunne darm.

Dit enzym draagt bij tot de hydrolyse van exogene en endogene peptiden zoals enkefalines.

Racecadotril beschermt enkefalines tegen enzymatische degradatie waardoor hun werking ter hoogte van de enkefalinergische synapsen in de dunne darm wordt verlengd en de hypersecretie wordt verminderd.

Racecadotril is een zuiver intestinaal antisecretoir middel. Het vermindert de intestinale hypersecretie van water en elektrolyten veroorzaakt door choleratoxine of ontsteking, zonder effect op de basale secretieactiviteit. Het heeft effect op de diarree zonder de duur van de darmtransit te wijzigen.

In twee klinische studies bij kinderen met granulaat voor orale suspensie verminderde racecadotril het gewicht van de ontlasting gedurende de eerste 48 uur met respectievelijk 40% en 46%.

Er werd ook een significante vermindering in de duur van de diarree en van de behoefte aan rehydratie waargenomen.

Een meta-analyse gebaseerd op individuele gegevens (9 gerandomiseerde klinische studies met racecadotril granulaat voor orale suspensie *versus* placebo, naast orale rehydratie-oplossing) verzamelde individuele gegevens van 1384 jongens en meisjes lijdend aan acute diarree van uiteenlopende ernst die zowel ambulant als in het ziekenhuis werden behandeld. De mediane leeftijd was 12 maanden (interkwartielafstand: 6 tot 39 maanden). Een totaal van 714 patiënten waren jonger dan 1 jaar terwijl 670 patiënten ouder dan 1 jaar waren. Het gemiddelde gewicht varieerde van 7,4 kg tot 12,2 kg volgens de studies. De globale mediane duur van de diarree na inclusie was 2,81 dagen voor de placebo-groep en 1,75 dagen voor racecadotril.

Het percentage herstelde patiënten was hoger in de racecadotril-groepen in vergelijking met placebo [Hazard Ratio (HR): 2,04; 95% BI: 1,85 tot 2,32; $p < 0,001$; Cox Proportional Hazards Regression].

De resultaten waren zeer vergelijkbaar voor zuigelingen (< 1 jaar) (HR: 2,01; 95% BI: 1,71 tot 2,36; $p < 0,001$) en peuters (> 1 jaar) (HR: 2,16; 95% BI: 1,83 tot 2,57; $p < 0,001$). In studies met gehospitaliseerde patiënten ($n = 637$) was de verhouding gemiddelde stoelgang output

racecadotril/placebo 0,59 (95% BI: 0,51 tot 0,74); $p < 0,001$). In studies met ambulante patiënten ($n = 695$) was de verhouding gemiddeld aantal ontlastingen met diarree racecadotril/placebo 0,63 (95% BI: 0,47 tot 0,85; $p < 0,001$).

Racecadotril veroorzaakt geen abdominale distensie. Tijdens zijn klinische ontwikkeling veroorzaakte racecadotril secundaire constipatie met dezelfde frequentie als de placebo.

Bij toediening via de mond is zijn activiteit louter perifeer, zonder enige effecten op het centrale zenuwstelsel.

Uit een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek bleek dat 100 mg racecadotril aan een therapeutische dosis (1 capsule) of aan een hogere dosis (4 capsules) geen QT/QTc-verlenging induceerde bij 56 gezonde volwassen vrijwilligers (in tegenstelling tot moxifloxacin, gebruikt als positieve controle).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Via orale weg wordt racecadotril snel geabsorbeerd. De activiteit op plasma-enkefalinase verschijnt vanaf de dertigste minuut.

Hoewel de biologische beschikbaarheid van racecadotril niet verandert door voedsel, wordt de piekactiviteit met ongeveer anderhalf uur vertraagd.

Distributie

Na een orale dosis van ^{14}C -gelabelde racecadotril bij gezonde vrijwilligers was de concentratie van racecadotril ongeveer 200 keer hoger in plasma dan in bloedcellen en 3 keer hoger in plasma dan in het totale volume van het bloed. Racecadotril bindt zich niet significant aan bloedcellen.

In plasma gaf het schijnbare distributievolume van 66,4 l/kg blijk van een matige verdeling van ^{14}C in andere weefsels.

Negentig procent van thiorfan, (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-fenylpropyl)glycine, de werkzame metaboliet van racecadotril, is gebonden aan plasmaproteïnen, hoofdzakelijk aan albumine. De farmacokinetische eigenschappen van racecadotril zijn niet veranderd bij herhaalde toediening of bij ouderen.

De amplitude en de werkingsduur van racecadotril zijn gerelateerd aan de toegediende dosis. De piekconcentratie is ongeveer 2 uur en 30 minuten en stemt overeen met een remming met 90% van de enzymactiviteit bij een toegediende dosis van 1,5 mg/kg.

Bij een dosis van 100 mg bedraagt de werkingsduur in plasma-enkefalinase ongeveer 8 uur.

Biotransformatie

De biologische halfwaardetijd van racecadotril, gemeten aan de hand van de remming van plasma-enkefalinase, is 3 uur.

Racecadotril wordt snel gehydrolyseerd tot thiorfan (RS)-N-(1-oxo-2-(mercaptomethyl)-3-fenylpropyl)glycine, de werkzame metaboliet, die zelf wordt omgezet in de inactieve metabolieten S-methylthiorfansulfoxide, S-methylthiorfan, 2-methaansulfinylmethylpropionzuur en 2-methylsulfinylmethylpropionzuur die allen werden gevormd aan meer dan 10% van de systemische blootstelling aan het moedergeneesmiddel.

Bijkomende mineure metabolieten werden ook gedetecteerd en gekwantificeerd in urine en feces.

Herhaalde toediening van racecadotril veroorzaakt geen accumulatie in het lichaam.

*In-vitro*gegevens tonen aan dat racecadotril/thiorfan en de vier belangrijkste inactieve metabolieten niet significant werken als remmers van de isovormen CYP3A4, 2D6, 2C9, 1A2 en 2C19.

*In-vitro*gegevens tonen aan dat racecadotril/thiorfan en de vier belangrijkste inactieve metabolieten niet significant werken als inducers van de cytochroom CYP-isovormen (3A-familie, 2A6, 2B6, 2C9/2C19, 1A-familie, 2E1) en enzymen die zich binden aan glucuronyltransferase.

Racecadotril verandert de eiwitbinding van sterk eiwitgebonden bestanddelen zoals tolbutamide, warfarine, nifluminezuur, digoxine of fenytoïne niet.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie (cirrose, Child-Pugh B) vertoont het farmacokinetisch profiel van de metaboliet dezelfde $T_{\max}$ en $T_{1/2}$ en een lagere $C_{\max}$ (-65%), evenals dezelfde AUC (-29%), in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 11 en 39 ml/min) vertoont het farmacokinetisch profiel van de metaboliet een lagere $C_{\max}$ (-49%) en een hogere AUC (+15%) en $T_{1/2}$, in vergelijking met gezonde proefpersonen (creatinineklaring > 70 ml/min).

Bij de pediatrische populatie zijn de farmacokinetische resultaten vergelijkbaar met die van de volwassen populatie, met een $C_{\max}$ die 2 uur en 30 minuten na toediening wordt bereikt. Er is geen accumulatie na herhaalde doses om de 8 uur gedurende 7 dagen.

Eliminatie

Racecadotril wordt geëlimineerd via zijn actieve en inactieve metabolieten. De eliminatie gebeurt voornamelijk via de nieren (81,4%) en in veel mindere mate in de feces (ongeveer 8%). De pulmonale excretie is niet significant (minder dan 1% van de dosis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit of reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Chronische 4-weken-durende toxiciteitstudies uitgevoerd bij apen en honden toonden geen belangrijk effect bij doses tot respectievelijk 250 mg/kg/dag en 200 mg/kg/dag. De beschikbare overeenkomstige toxicokinetiek komt overeen met een veiligheidsmarge van respectievelijk 21 en 28 bij apen op basis van AUC- en $C_{\max}$ -ratio's (vergeleken met de aanbevolen pediatrische dosis, namelijk 4,5 mg/kg/dag). Bij hogere doses waren overvloedige diarree, braken, ketonurie en anemie de belangrijkste preklinische bevindingen zonder bekende klinische relevantie.

Racecadotril vertoonde geen immunotoxiciteit bij muizen die gedurende 1 maand werden behandeld. Een 54-weken orale toxiciteitstudie bij Cynomolgusapen toonde een aanzienlijke sterfte als gevolg van infecties en een verminderde respons van antilichamen op vaccinatie (bij een dosis van 500 mg/kg/dag) en geen bijwerkingen, waaronder infectie/immunosuppressie, bij 150 mg/kg/dag. Bij gebrek aan overeenkomstige toxicokinetische gegevens zijn de veiligheidsmarges op basis van de omrekening van het lichaamsoppervlak naar een menselijke equivalente dosis (*human equivalent dose*, HED) van deze dosis zonder bijwerking minstens 10 in vergelijking met de aanbevolen pediatrische dosis.

Evenzo werden bij honden die gedurende 26 weken werden behandeld met de enkelvoudige dosis van 200 mg/kg/dag, enkele infectieuze/immunoreacties (hepatocellulaire necrose van infectieuze oorsprong, anemie gerelateerd aan de aanwezigheid van anti-erythrocytaire antilichamen zonder medullaire hypoplasie) en trombocytopenie vastgesteld, waardoor geen veiligheidsmarge kon worden berekend. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Carcinogeniciteitstesten werden niet uitgevoerd omdat dit geneesmiddel bedoeld is voor korte-termijnbehandeling.

Een toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten (in de leeftijd van postnatale dag 4-42) heeft geen significante effecten van racecadotril aangetoond tot doses van 500 mg/kg/dag, wat overeenkomt met een veiligheidsmarge van 63 op basis van AUC_{0-24h} -ratio (vergeleken met de aanbevolen pediatrische dosis, namelijk 4,5 mg/kg/dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat
Hydroxyethylcellulose
Xanthaangom
Sucrose

Natriumcitraat
Melkzuur (voor pH-aanpassing)
Aardbeienaroma*

* Samenstelling van het aardbeienaroma: aromatische bestanddelen, aromatische bestanddelen van natuurlijke oorsprong en propyleenglycol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Voor opening van de fles: 24 maanden.
Na eerste opening van de fles: 10 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles (PET) van 50 ml met kinderveiligheidsdop (PE) en een doseerspuit van 10 ml, met schaalverdeling in kg, voor orale toediening. Doos van 1 fles met 112 kg-doses.

Fles (PET) van 180 ml met kinderveiligheidsdop (PE) en een doseerspuit van 10 ml, met schaalverdeling in kg, voor orale toediening. Doos van 1 fles met 440 kg-doses.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bioprojet Pharma
9 rue Rameau
75002 Paris
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE661445

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 04/2025